

19 Spanish Office of
Patents and Trademarks

Spain

11 Publication no.: ES 2 064 288
21 Application no.: 9391511
51 Int. Cl.,⁵: A61K 31/415
A61K 31/57
A61K 7/48
A61K 9/08

12

PATENT APPLICATION

A1

22 Date of filing: 07/06/93

71 Applicants: Enrique Viayna Ormosa
C. de la Plaça 64 Bxs
Premia de Mar, Barcelona, ES
M. Pilar Viayna Ormosa

43 Date of publication of the application: 01/16/95

72 Inventors: Viayna Ormosa, Enrique and
Viayna Ormosa, M. Pilar

43 Date of publication of the application brochure:
01/16/95

74 Agent: Ponti Grau, Ignacio

54 Title: Composition for the treatment of
cutaneous ailments, its preparation and use

57 Summary

Composition of the treatment of cutaneous
ailments, its preparation and use.

It includes ketoconazole as active ingredient. It is
characterized because as technological additive, it
includes triamcinolone acetonide and excipient. It
includes beneficially 2% of ketoconazole and 0.1 %
of triamcinolone acetonide. It is presented in the
form of a lotion for topical use through the addition
of an aqueous-alcoholic excipient that includes
60% by volume of alcohol at 96°, 30% by volume
of distilled water and 10% by volume of propylene
glycol.

Preparation of the composition is characterized by
the fact that it includes the dissolution, in a topaz
glass bottle or phial, of 96° alcohol with
ketoconazole and triamcinolone acetonide and a
dilution with distilled water, until the alcohol is
70°, with the addition of propylene glycol and
placing it in a water bath at a maximum
temperature of 75° C.

A lotion is obtained for treating topically pityriasis,
seborrheic dermatitis and psoriasis without side
effects.

DESCRIPTION

This invention refers to a composition for the treatment of cutaneous ailments.

The purpose of this invention is also the preparation and use of said composition.

Said composition permits the treatment of cutaneous ailments such as pityriasis, seborrheic dermatitis and psoriasis.

Invention Background

Pityriasis, seborrheic dermatitis and psoriasis are cutaneous ailments characterized by a faster epidermal kinetics than what is usual.

The renewal time of the human epidermis is around 45 days. In individuals suffering from these ailments, cell reproduction is greater than normal (from two to six times), with the top horny layer showing numerous parakeratinized cells, with a reduction of the inferior granule layer.

Pityriasis

Pityriasis is a cutaneous ailment characterized by an excessive presence of scales at the hairline level and of the scalp, showing two different types: simple pityriasis, with a presence of a fine peeling or scaling in the form of dust and greasy pityriasis with the presence of thicker peeling or scaling.

In the human epidermis, the proliferation of basal cells, compensates the physiological peeling of the superficial horny cells. In individuals suffering from pityriasis, the time for epidermal renewal is shorter than normal, with the presence of numerous parakeratotic (keratinized) cells.

This is a chronic, non-inflammatory ailment determined by the continuous presence of grey or silver scales.

It can affect up to 70% of the population, with the percentage varying according to age and the climate factors. An objective evaluation of corneocytes permits affirming that 18% of the population has it in a benign form and another 18% in a moderate or severe form.

Usually it is not an ailment that is influenced by external factors like stress; however, poor hygiene or a dry environment contributes to its exacerbation. It appears at any age, but it shows up mainly among the youth. The seasons also affect the ailment; it is more benign in summer and more marked in winter.

Pityriasis is normally asymptomatic, except for the presence of strong itching, with a considerable esthetic effect.

The origin or causes are presently unknown even though the use of antifungal products has provided some results.

Treatment of pityriasis includes an assiduous washing (at least every two days) and in more severe cases, cytostatic, keratolytic and dispersion agents must be applied.

Cytostatic agents reduce epidermal cell production. Zinc pyrithione is used and selenium sulfide that have different action mechanisms. Selenium sulfide is antimycotic and pyrithione has a more non-specific action.

Before using these products, it is recommended to use non-specific domestic bath soaps or shampoos to remove the dirt and scales. Afterwards, the product is applied using constant rubbing, to distribute it over the affected area; abundant foam is produced and it is left to act for about 3 minutes. This process is applied 2 or 3 times per week, for 2 or 3 weeks.

Frequent use of selenium sulfide appears to cause a seborrheic reaction and other side effects.

such as conjunctivitis and alopecia; contact with the eyes and other mucosa membranes has to be avoided; keep away from children due to its potential toxicity when taken by mouth; it is also incompatible with certain dyes.

Zinc pyrithione is a cytostatic agent that is rarely toxic, linked to the improper use of the product; its activity can be inhibited by oxidants, reducers and metals, present in certain dye shampoos. Zinc pyrithione can generally be used to avoid the appearance of scales.

The dispersion keratolitic agents reduce scales in smaller particles. Salicylic acid, sulphur and resorcin can be used as such, each presenting different action mechanisms. Resorcin has an irritating effect, sulphur increases scaling or peeling through an inflammatory process and salicylic acid reduces the cutaneous pH thus favoring hydration of the keratin, and can be eliminated more easily. The duration of the treatment depends on the concentration and can be considered as moderately efficient. They can be irritating for the mucosa membranes and the conjunctiva.

Dispersion agents like tars favor dispersion but they present phototoxicity and delay phenomena in scarring, in addition of having a color and smell that is rather unpleasant. In general, they are used when other preparations have shown to be ineffective.

The use of anti-inflammatory drugs has been shown to be useless since there is no dermatitis (inflammation).

Seborrheic dermatitis

Seborrheic dermatitis, called seborrhea, is a cutaneous ailment that mainly shows up but not always, through a sebaceous hypersecretion of certain regions such as the scalp, the forehead, the nasal-labial triangle, the eyebrows, the eyelashes, the chest and the periauricular region. Sebaceous hypersecretion is more of a coincidence than the cause of the ailment. It consists of a chronic ailment, characterized by periods of exacerbation and remission. This condition can take place at any age, but above all during puberty, associated with common acne.

Seborrheic dermatitis can be encountered in the hairy as well as in the non-hairy regions. In hairy regions, it is characterized for being well delimited with erythema and inflammation; it is frequently associated with local peeling, with yellowish scales and with serious exudation. Itching is frequent.

The cause of dermatitis is unknown even though incidences are known of individuals who are inclined to such ailment.

It has been postulated that the accumulation of scales strongly secured to the skin may lead to maceration, thus increasing inflammation.

Contrary to pityriasis, seborrheic dermatitis represents an inflammatory condition accompanied by erythema and often scabs. In spite of the differences, both ailments are usually confused. Nevertheless, in spite of the differences, treatment of dermatitis is usually the same as for pityriasis.

Ocular problems like blepharitis may appear in seborrheic dermatitis, affecting the eye lashes and the eyebrows.

If seborrheic dermatitis is associated with a fungal infection, corticosteroids should not be used since they could exacerbate the primary infection.

The scales observed in seborrheic dermatitis, on hairless skin, are usually well delimited and can be easily confounded with psoriasis cells mainly in scalp lesions where the two ailments can coexist, in which case such ailments are defined as "seboriasis".

Treatment for seborrheic dermatitis includes the application of cytostatic agents, dispersion agents and topical corticosteroids.

The cytostatic agents reduce epidermal cell production. Zinc pyrithione, selenium sulfide and tar derivatives are used. Tars can be of the mineral and/or vegetable types with various concentrations and various presentations (cream, gel, lotion, shampoo) associated with keratolitic agents,

the most common of which are sulphur and its derivatives, salicylic acid and allantoin.

The action mechanism of tars is not very well known but it appears that these products modify scale formation. Coal tar has anti-itching properties. The variations in concentration and in presentation have different effects that cause different reactions according to the sensitivity.

Progesterone in a 0.5% alcohol solution has shown an efficient antiseborrheic action.

In seborrheic dermatitis, contrary to pityriasis, where topical steroids are used, topical corticoids can be used provided there is inflammation but they have to be used prudently. They are mainly used in cases resistant to the treatment using cytostatic agents, keratolytic agents and tars, since they can have adverse reactions. Preferably, hydrocortisone and not the fluorinated derivatives of corticosteroids or steroids are used.

The treatment to be followed is as follows:

1. Treatment is started with products based on pyrrhithione, selenium sulfide or keratolytic agents.
2. After about 2 weeks, if the seborrheic condition does not respond to the treatment, a tar-base preparation is used.
3. If after 2 weeks, the patient is still resistant to the treatment, a topical corticosteroid must be used.

Psoriasis

Psoriasis is a cutaneous epidermal and dermal illness characterized by patchy and scaly lesions. It is considered hereditary even though it may appear in any individual, but rarely in children and old people. Preferred locations of the lesion are the scalp, the elbows, the knees, the feet and the genital and anal area. The course of the illness varies according to the form of psoriasis and the individual. In general, it can be stated that it has a considerably chronic nature, and can last for a life time, with periods of exacerbation and remission.

Psoriatic lesions show up in the form of patches that are usually pink or red, covered with scales that are silvery-grey in color; their size varies from a few millimeters to more than 20 cm. They must be removed with drugs and mechanically (rubbing); minuscule bloody points (sign of Auspitz) appear that serves for diagnostic purposes.

Psoriatic lesions can be exacerbated by various factors such as stress, fatigue, hormonal changes and cutaneous traumas so that around 6 to 18 days of an epidermal and dermal lesion, scaly reactions (Koebner phenomenon) appear with diagnostic value.

Psoriasis can show up in various pathological forms according to age, quantity and quality of the lesions, and according to certain associated illnesses (arthritis). The various types of psoriasis known are among the most common: common psoriasis, pustulous or pimpley psoriasis, psoriasis in drops, psoriasis of the scalp, versicolored psoriasis, etc.

Physiopathology is poorly known. It is known that the epidermis, the dermis and the immune system play a role within the pathological process. Major manifestations of the illness comprise epidermal accelerations and proliferation, metabolic hyperactivity, proliferation of the dermis capillaries and dermal invasion by inflammatory cells. Specific biochemical reactions are unknown. Prostaglandins, polyamins and cyclic nucleotides can play a role.

Psoriasis should not be confused with seborrheic dermatitis and candidiasis. To distinguish it from the first one, the responsible fungal agent must be identified. To distinguish scalp psoriasis from seborrheic dermatitis of the scalp, one must observe the coloring of the scales. In psoriasis, the scales are dry, adhering and in silver colored patches, while in seborrheic dermatitis, the scales are oily, yellowish and diffuse.

Therapy consists of controlling the psoriasis since it cannot be cured definitively. At the most, there will be periods of remission more or less. The severity of the illness can diminish

The various stages of evolution of psoriasis require different treatments. It is important to mention that the excessive use of drugs can frequently produce undesirable effects thus increasing the presence of an eruption that had been limited until then. As such, the onset of an acute case of psoriasis must be treated with soft, refreshing products that are preferably not pharmaceutical in nature. To be avoided are keratolytic agents, tars, coal pitches and ultraviolet therapy due to its irritating power. As the soft process is diminishing or in remission, and the scaly patches appear, the more aggressive methods can be used even though not all patients respond in the same way to the treatment.

Drugs used can be of the local or systematic type, commonly associated with solar or artificial radiation.

Topical agents used for local treatment can be coal tars with antiseptic properties, antralin, keratolytic drugs, anti-itching agents, corticosteroids and ultraviolet radiation.

The action mechanisms of these topical agents are as follows:

Solutions of coal tars of 1 to 5%, associated with ultraviolet radiation, have antiseptic, keratolytic or keratoplastic properties and are photosensitive. Besides the photosensitivity, UV radiation offers a cancer risk. On the other hand, it is considered that coal tar shampoos are safe and effective since they have a minimum time of contact with the skin.

Antralin or ditranol seem to reduce the DNA synthesis and is more effective than coal pitch. Remissions of up to 2 years can be observed. Antralin can be associated with coal tar and light exposure.

Traditional keratolytic agents used are salicylic acid that is considered as being the most effective and the least toxic at concentrations of 1.8 to 3%. Allantoin at concentrations of 0.5 to 2% is generally used in association with other treatments to control psoriasis and is capable of modifying the structure of keratin.

Anti-itching drugs can be used since in psoriasis, pruritus or itching takes place due to dehydration. Also hydrating or anti-dehydrating emulsions can be used. Systematic antihistamines are questionable for the treatment of psoriasis. The topical use is also not recommended since it is not very effective and can produce allergies. Topical corticosteroids have been much used in the treatment of psoriasis. Its effectiveness can be increased by using fluorine derivatives or by applying an occlusive treatment. Associated treatments can produce undesirable side effects. The continuous use for more than 3 weeks can reduce the efficiency of the drug; at the same time, when it comes to an end, there may be an increase of psoriasis.

Differences among the three cutaneous ailments

Characteristics	Pityriasis	S. Dermatitis	Psoriasis
Place of action	Scalp	Locations of sebaceous hypersecretion	Over the whole body
Influence of outside factors	General stable condition	Affected by outside factors	Affected by irritation, other factors
Inflammation	Absent	Present	Present
Epidermal hyperplasia	Absent	Present	Present
Epidermal kinetics	2 times higher	5-6 times higher	5-6 times higher
% of parakeratotic cells	5% corneocytes	15-20% corneocytes	15-20% corneocytes
Symptoms	Possible itching	Itching, sebaceous hypersecretion	Itching in 20% of the patients. Auspitz sign

A product known to be antifungal, for oral formulations is the so-called keto-

conazol that corresponds to the compound (\pm) cis-1-acetil-4-{4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazolyl-1-methyl-1,3-dioxolanil-4-methoxy]phenyl}} piperacin (empirical formula $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$).

In said reference, the use of creams is described which comprise 2% of ketoconazole for its application in the treatment of versicolored psoriasis.

Description of the invention

This invention involves a composition for the treatment of cutaneous ailments.

Said composition includes Ketoconazole as active ingredient.

It is characterized by the fact that as technological additive of the active ingredient action it includes triamcinolone acetonide and excipient.

The ketoconazole that corresponds to the (\pm) cis-1-acetil-4-{4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazolyl-1-methyl-1,3-dioxolanil-4-methoxy]phenyl}}piperacin (empirical formula $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$) shows an antifungal activity in formulations administered orally. Its action has been observed in other cutaneous (dermal) ailments among each other. Such cutaneous ailments respond to topical ketoconazole treatments, which eliminate typical redness in places like the face and other parts of the body. In the invention, this effect is assisted by the association with triamcinolone acetonide. Triamcinolone acetonide is an anti-inflammatory drug that corresponds to the compound 9 α -fluor-11 β , 21-dihydroxy-16 α , 17 α -isopropylidendioxipregna-1,4-dien-3, 20-dione (empirical formula $C_{24}H_{31}FO_6$).

Through the composition of the invention, the treatment of cutaneous ailments is obtained without the described side effects, such as irritation of the mucosa membranes, exacerbation of an existing infection or including reduction of the efficacy of the treatment.

Beneficially, the composition includes 2% of ketoconazole as active ingredient and 0.1% of triamcinolone acetonide as technological aid.

According to a preferred manufacture, the composition is characterized by the fact that it is presented in the form of a lotion with topical use, through the addition, to the active ingredient and the technological aid, of an aqueous-alcohol excipient that comprises 60% by volume of 96° alcohol, 30% by volume of distilled water and 10% by volume of propylene glycol.

Also, the purpose of the invention is the process for the preparation of the composition for the treatment of cutaneous ailments.

Said process is characterized by the fact that it includes the solution, in a topaz glass bottle, of 96° alcohol with ketoconazole and triamcinolone acetonide for subsequent dilution with distilled water, until the alcohol is 70°, by adding propylene glycol and placing it in a water bath at a maximum temperature of 75° C until it is totally dissolved, thus obtaining a lotion for topical use.

This permits obtaining a marketable product that can be easily manufactured at reasonable costs.

Finally, the purpose of the invention is also a lotion based on said composition for its use for the treatment by topical application of pityriasis, seborrheic dermatitis and psoriasis.

Said lotion permits obtaining a product for the treatment, simultaneously, of three wide-spread cutaneous ailments.

Description of a preferred manufacture

For a better understanding of what has been explained, now follows the description of a process for obtaining 100 ml of lotion for the treatment of the three cutaneous ailments mentioned: pityriasis, seborrheic dermatitis and psoriasis.

Materials

- topaz glass bottle or phial
- 10, 50 and 100 ml gaged flasks
- gaged pipettes and burettes
- water bath
- thermometer
- stirrer
- analytical scale

Products

- 3.953 g of Ketoconazole for pharmaceutical commercial quality
- 0.198 g of triamcinolone acetonide of pharmaceutical commercial quality
- 60 ml of 96° alcohol (ethanol)
- 30 ml of distilled water
- 10 ml of propylene glycol

Preparation

In the topaz glass bottle or phial, the 3.953 g of ketoconazole and the 0.198 g of triamcinolone acetonide are placed and 60 ml of alcohol is added. It is homogeneously mixed with the stirrer until perfectly mixed. Subsequently, the mixture is diluted by adding 30 ml of water and the 10 ml of propylene glycol. Stirring continuous until a homogeneous mixture is obtained.

Once the mixture is homogenized, it is slightly warmed in a water bath at a maximum temperature of 75° C and stirring is continued until fully mixed.

The solution is kept in the topaz glass bottle where it remains stable and crystalline, for a period of approximately 3 years. The features of photosensitivity and degradation to light of said composition, recommend its keeping always in bottles that protect against the visible and invisible radiations of the solar spectrum.

CLAIMS

1. Composition for the treatment of cutaneous ailments; the composition includes ketoconazole as active ingredient, characterized by the fact that as technological additive of the active ingredient actions it includes triamcinolone acetonide and excipient.
2. Composition according to claim 1, characterized by the fact that it includes 2% ketoconazole as active ingredient and 0.1% of triamcinolone acetonide as technological additive.
3. Composition according to the prior claims, characterized by the fact that it is presented in the form of a lotion for topical use, through the addition to the active ingredient and to the technological additive, of an aqueous-alcohol excipient that includes 60% by volume of 96° alcohol, 30% by volume of distilled water and 10% by volume of propylene glycol.
4. Procedure for the preparation of a composition for the treatment of cutaneous ailments, according to the above claims, characterized by the fact that it includes the dissolution, in a topaz glass bottle of 96° alcohol with ketoconazole and triamcinolone acetonide for subsequent dilution with distilled water, until the alcohol is 70°, while adding propylene glycol and placing it in a water bath at a maximum temperature of 75° C until fully dissolved, thus obtaining a lotion for topical use.
5. Lotion based on the composition according to one of claims 1 to 3 for its use for the treatment by topical application of pityriasis, seborrheic dermatitis and psoriasis.

[coat of arms]
SPANISH OFFICE OF
PATENTS AND TRADEMARKS
SPAIN

11 ES 2 064 288
21 Application no.: 9301511
22 Date of presenting the application: 7/6/93
32 Priority date

REPORT ABOUT THE STATE OF THE ART

51 Int. Cl. ⁵: A61K31/415, 31/57, 7/48, 9/08

RELEVANT DOCUMENTS

Category	Documents mentioned	Claims affected
A	US-A-4883792 (TIMMINS et al.)	1-5
A	US-A-4569935 (ROSENBERG et al.)	1-5
A	EP-A-0396184 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.)	1-5
A	US-A-4491588 (ROSENBERG et al.)	1-5
A	US-A-4942162 (ROSENBERG et al.)	1-5
Category of documents mentioned X : of special relevance Y: of special relevance combined with other(s) of the same category A: reflects the state of the art O: refers to unwritten revelation P: published between the priority date and the date of presenting the application E: prior document, but published after the date of presenting the application		
This report has been drafted		
X for all claims		for claims No.
Date of drafting the report 6/22/94	Examiner A. Maquedano Herrero	Page 1/1



TRANSLATOR CERTIFICATION

450 7th Ave | 6th Floor | New York, NY 10123 | Tel 212.643.8800 | Fax 212.643.0005 | www.mside.com

Morningside | Translations

I, Jean Pierre Vandenbrande, a translator fluent in the Spanish language, on behalf of Morningside Evaluations and Consulting, do solemnly and sincerely declare that the following is, to the best of my knowledge and belief, a true and correct translation of the document(s) listed below in a form that best reflects the intention and meaning of the original text.

MORNINGSIDE EVALUATIONS AND CONSULTING

J. P. Vandenbrande / jr
Signature of Translator

Date: March 10, 2006

Description of Documents Translated: ES2064288 (A1)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: **ES 2 064 288**

⑫ Número de solicitud: **9301511**

⑬ Int. Cl.⁵: **A61K 31/415**

A61K 31/57

A61K 7/48

A61K 9/08

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: 06.07.93	⑰ Solicitante/es: Enrique Viayna Ornosa C. de la Plaça, 64 Bxs Premia de Mar, Barcelona, ES M. Pilar Viayna Ornosa
⑯ Fecha de publicación de la solicitud: 16.01.95	⑱ Inventor/es: Viayna Ornosa, Enrique y Viayna Ornosa, M. Pilar
⑲ Fecha de publicación del folleto de la solicitud: 16.01.95	⑳ Agente: Ponti Grau, Ignacio

㉑ Título: **Composición para el tratamiento de afecciones cutáneas, su preparación y su uso.**

㉒ Resumen:

Composición para el tratamiento de afecciones cutáneas, su preparación y su uso.

Comprende ketoconazol como principio activo. Se caracteriza porque como coadyuvante tecnológico comprende acetónido de triamcinolona y excipiente. Ventajosamente comprende un 2% de ketoconazol y un 0,1% de acetónido de triamcinolona. Se presenta en forma de loción de uso tópico, mediante la adición de un excipiente hidroalcohólico que comprende un 60% en volumen de alcohol de 96°, un 30% en volumen de agua destilada y un 10% en volumen de propilenglicol.

La preparación de la composición se caracteriza porque comprende la disolución, en frasco de vidrio topacio, de alcohol de 96° con ketoconazol y acetónido de triamcinolona y dilución mediante agua destilada, hasta que el alcohol sea de 70°, añadiéndose propilenglicol y disponiéndose en baño María a temperatura máxima de 75°C.

Se obtiene una loción para el tratamiento, por vía tópica, de la pitiriasis, dermatitis seborreica y psoriasis que no presenta efectos secundarios.

DESCRIPCION

La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de afecciones cutáneas.

También es objeto de dicha invención la preparación y el uso de la referida composición.

Dicha composición permite el tratamiento de afecciones cutáneas tales como la pitiriasis, dermatitis seborreica y psoriasis.

Antecedentes de la invención

Tanto la pitiriasis, como la dermatitis seborreica como la psoriasis, son afecciones cutáneas caracterizadas por una cinética epidérmica más rápida de lo normal.

El tiempo de renovación de la epidermis humana es de alrededor de 45 días. En los individuos afectados de estas enfermedades, la reproducción celular es superior a lo normal (de dos a seis veces), presentando la capa córnea superior, numerosas células paraqueratinizadas, con una reducción de la capa granulosa inferior.

Pitiriasis

La pitiriasis es una afección cutánea caracterizada por una presencia excesiva de escamas a nivel de cabellos y cuero cabelludo, presentando dos tipos diferenciados: la pitiriasis simple, con una presencia de una fina descamación en forma de polvo y la pitiriasis grasa con presencia de una descamación más grosera.

En la epidermis humana, la proliferación de las células basales, compensa la descamación fisiológica de las células córneas superficiales. En los individuos afectados de pitiriasis, el tiempo de renovación epidérmica es más corto de lo normal, con presencia de numerosas células paraqueratóticas (queratinizadas).

Se trata de una afección crónica, no inflamatoria, determinada por la presencia continua de escamas de color gris o plateado.

Puede afectar hasta un 70% de la población, variando el porcentaje según la edad y los factores climáticos. Una evaluación objetiva de corneocitos permite afirmar que un 18% de la población lo sufre de forma benigna y otro 18% de forma moderada o grave.

No suele ser una afección influenciada por factores externos como el estrés; sin embargo una higiene defectuosa o un ambiente seco contribuye a su exacerbación. Se presenta a cualquier edad, pero presenta una máxima presencia en jóvenes. La estacionalidad incide en la afección, siendo más benigna en verano y más marcada en invierno.

La pitiriasis es normalmente asintomática, salvo por la presencia de fuerte prurito, con un impacto estético no desdeñable.

El origen o causas es actualmente desconocido, aunque la utilización de antifúngicos ha dado ciertos resultados.

El tratamiento de la pitiriasis comprende un lavado asiduo (por lo menos cada dos días) y en casos más severos deben aplicarse citostáticos, queratolíticos y agentes de dispersión.

Los citostáticos disminuyen la producción celular epidérmica. Se utiliza la piritona de zinc y el sulfuro de selenio, que presentan mecanismos de acción diferenciados. El sulfuro de selenio es antimicótico y la piritona ejerce una acción más inespecífica.

Antes de utilizar estos productos, es aconsejable el uso de jabones o champúes de baño domésticos no específicos, para eliminar la suciedad y las escamas. Después se aplica el producto y mediante una constante fricción, para repartir el mismo por toda la zona de afectación, se produce abundante espuma, dejándolo actuar durante unos 3 minutos. Dicho proceso se aplica de 2 a 3 veces por semana, durante 2 ó 3 semanas.

El uso frecuente del sulfuro de selenio parece provocar una reacción seborreica y otros efectos secunda-

rios como conjuntivitis y alopecia, debiéndose evitar el contacto con ojos y otras mucosas, manteniéndose alejado de los niños por su toxicidad potencial por vía oral, siendo además incompatible con ciertos colorantes.

5 La piritiona de zinc es un citostático raramente tóxico, ligado a una mala utilización del producto, su actividad puede ser inhibida por oxidantes, reductores y metales, presentes en ciertos champús coloreados. La piritiona de zinc puede ser usada habitualmente para evitar la aparición de escamas.

10 Los queratolíticos en dispersión, reducen las escamas en partículas más pequeñas. El ácido salicílico, el azufre y la resorcina pueden usarse como tales, presentando cada uno de ellos diferentes mecanismos de acción. La resorcina tiene un efecto irritante, el azufre aumenta la descamación por un proceso inflamatorio y el ácido salicílico disminuye el pH cutáneo favoreciendo la hidratación de la queratina, pudiéndose eliminar más fácilmente. La duración del tratamiento depende de la concentración y se juzgan medianamente eficaces. Pueden ser irritante para las mucosas y la conjuntiva.

15 Los agentes de dispersión como los alquitranes favorecen la dispersión, pero presentan fenómenos de fototoxicidad y retardo en la cicatrización, además de tener un color y olor poco agradables. Se usan en general cuando otros preparados se han mostrado ineficaces.

20 El uso de antiinflamatorios se ha demostrado como inútil, dado que no hay dermatitis (inflamación).

Dermatitis seborreica

25 La dermatitis seborreica, denominada seborrea, es una afección cutánea que se manifiesta sobre todo, aunque no siempre, por una hipersecreción sebácea de ciertas regiones tales como cuero cabelludo, frente, triángulo naso-labial, pestañas, cejas, tronco y región periauricular. La hipersecreción sebácea es más bien una coincidencia que la causa de la afección. Consiste en una afección crónica, caracterizada por períodos de exarcebación y de remisión. Esta condición puede darse a cualquier edad, pero especialmente en la pubertad, asociado al acné vulgar.

30 La dermatitis seborreica, se puede encontrar tanto en la región pilosa, como en región no pilosa. En las regiones pilosas se caracteriza por estar bien delimitada con eritema e inflamación, a menudo asociado a descamación local, con escamas amarillentas y con exudación serosa. El prurito es frecuente.

35 La causa de la dermatitis es desconocida, aunque se conocen incidencias de individuos propensos a dicha afección.

Se ha postulado que la acumulación de escamas adheridas fuertemente al pelo, podrían conducir a una maceración, exacerbando la inflamación.

40 Contrariamente a la pitiriasis, la dermatitis seborreica constituye una condición inflamatoria acompañada de eritema y a menudo de costras. Pese a las diferencias ambas afecciones suelen confundirse. Sin embargo, a pesar de las diferencias, el tratamiento de la dermatitis suele ser el mismo que el de la pitiriasis.

45 Problemas oculares como la blefaritis, pueden aparecer en la dermatitis seborreica, afectando a cejas y pestañas.

50 Si la dermatitis seborreica está asociada a una infección fúngica, no deben utilizarse corticosteroides que podrían exacerbar la primera infección.

55 Las placas observadas en la dermatitis seborreica, sobre la piel glabra, están normalmente bien delimitadas, pudiendo ser fácilmente confundidas con células de psoriasis, sobre todo en lesiones en cuero cabelludo, donde las dos afecciones pueden coexistir, definiéndose entonces dichas afecciones como "seboriasis".

El tratamiento de la dermatitis seborreica comprende la aplicación de citostáticos, agentes de dispersión y corticosteroides tópicos.

60 Los citostáticos disminuyen la producción celular epidérmica. Se utiliza la piritiona de zinc, el sulfuro de selenio, y derivados de alquitrán. Los alquitranes pueden ser de origen mineral y/o vegetal a concentraciones diversas y diferentes presentaciones (crema, gel, loción, champú) asociados a queratolíticos, los

más corrientes de los cuales son el azufre y sus derivados, el ácido salicílico y la alantoína.

El mecanismo de acción de los alquitranes, no es muy conocido, pero parece que dichos productos modifican la formación de escamas. El alquitrán de hulla posee propiedades antipruriginosas. Las variaciones en la concentración y en la presentación, tienen efectos distintos que provocan, reacciones distintas según sensibilidad.

La progesterona en solución alcohólica a 0,5% ha demostrado una acción antiseborreica eficaz.

En la dermatitis seborreica, a diferencia de la pitiriasis, en la que se emplean esteroides tópicos, pueden emplearse corticoides tópicos puesto que hay inflamación, pero deben utilizarse con prudencia. Se emplean especialmente en casos refractarios al tratamiento mediante citostáticos, queratolíticos y alquitranes, puesto que pueden producir reacciones adversas. Se utiliza preferentemente la hidrocortisona y no los derivados fluorados de corticosteroides o esteroides.

El tratamiento a seguir es el siguiente:

- 1º. Se empieza el tratamiento con productos a base de piritiona, sulfuro de selenio o queratolíticos.
- 2º. Después de unas 2 semanas, si la condición seborreica no responde al tratamiento, se utiliza una preparación a base de alquitranes.
- 3º. Si después de 2 semanas el paciente aún es refractario al tratamiento, se debe utilizar un corticosteroide tópico.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad cutánea epidérmica y dérmica, caracterizada por lesiones papulosas y escamatosas. Se le atribuye carácter hereditario, a pesar de lo cual puede aparecer en todos los individuos, si bien raramente en niños y viejos. Los lugares predilectos de la lesión son el cuero cabelludo, los codos, las rodillas, los pies y la región genito-anal. El curso de la enfermedad varía según la forma de psoriasis y el individuo. De forma general, se puede afirmar que presenta un considerable carácter crónico, pudiendo durar toda la vida, con períodos de exacerbación y de remisión.

Las lesiones psoriáticas se presentan en forma de placas habitualmente rosas o rojas, recubiertas de escamas apaisadas de color gris plata, cuyo tamaño varía de algunos milímetros a más de 20 cm, debiendo ser quitadas mediante fármacos y mecánicamente (fricciones), apareciendo minúsculos puntos sanguinolentos (signo de Auspitz), que tiene valor de diagnóstico.

Las lesiones psoriáticas pueden ser exacerbadas por diversos factores, como el estrés, la fatiga, las modificaciones hormonales y los traumatismos cutáneos, de tal modo que alrededor de los 6 a 18 días de una lesión epidérmica y dérmica, aparecen reacciones escamatosas (fenómeno de Koebner), con valor de diagnóstico.

La psoriasis puede presentar diferentes formas patológicas según la edad, la cantidad y cualidad de las lesiones, y según ciertas enfermedades asociadas (artritis). Los diferentes tipos de psoriasis conocidos son, entre las más comunes: la psoriasis común, psoriasis pustulosa, psoriasis en gotas, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis versicolor, etc.

La fisiopatología está mal conocida, sabiéndose que la epidermis, la dermis y el sistema inmunitario juegan un papel dentro del proceso patológico. Las manifestaciones mayores de la enfermedad comprenden la aceleración de la proliferación epidérmica, la hiperactividad metabólica, la proliferación de los capilares de la dermis y la invasión dérmica por células inflamatorias. Las reacciones bioquímicas específicas son desconocidas, pudiendo tener un papel las prostaglandinas, poliaminas y nucleótidos cíclicos.

No se debe confundir la psoriasis con candidiasis y dermatitis seborreica. Para distinguirla de la primera, se debe identificar el agente fúngico responsable. Para distinguir la psoriasis del cuero cabelludo de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo se debe observar la coloración de las escamas. En la psoriasis son escamas secas, adherentes y en forma de placas de color plateado, y en la dermatitis seborreica son escamas oleosas, amarillentas y difusas.

La terapia se centra en el control de la psoriasis, puesto que no se puede curar definitivamente, como máximo habrá períodos de remisión más o menos completa, pudiendo disminuir la gravedad de la enfer-

medad.

Los diferentes estadios de la evolución de la psoriasis requieren tratamientos diferentes, siendo importante señalar que la sobreutilización de fármacos puede producir a menudo efectos indeseables, aumentando la presencia de una erupción hasta entonces limitada. Así el inicio de una psoriasis aguda debe ser tratada con productos suaves, refrescantes y preferentemente no medicamentosos, evitándose los queratolíticos, los alquitranes, las breas de hulla y la terapia ultravioleta por su poder irritante. A medida que el proceso agudo disminuye o remite y aparecen las placas escamosas, los métodos más agresivos pueden ser empleados, aunque no todos los enfermos responden del mismo modo al tratamiento.

Los fármacos empleados pueden serlo por vía local o sistemática, comúnmente asociados a radiación solar o artificial.

Agentes tópicos destinados al tratamiento local pueden ser los alquitranes de hulla con propiedades antisépticas, la antralina, los queratolíticos, los antipruriginosos, los corticosteroides y las radiaciones ultravioleta.

Los mecanismos de acción de dichos agentes tópicos son los siguientes:

Las disoluciones de alquitranes de hulla del 1 al 5%, asociadas a radiación ultravioleta, tienen propiedades antisépticas, queratolíticas o queratoplásticas, y fotosensibilizantes. Además de la fotosensibilidad, la radiación U.V. tiene riesgo cancerígeno. Por otra parte, se considera que los champús a base de alquitrán de hulla son seguros y eficaces, ya que tienen un tiempo mínimo de contacto con la piel.

La antralina o ditranol, parece reducir la síntesis de ADN, siendo más eficaz que la brea de hulla, pudiendo observarse remisiones de hasta 2 años. La antralina puede ser asociada a alquitrán de hulla y a la exposición a la luz.

Los queratolíticos tradicionales utilizados son el ácido salicílico, que es considerado como el más eficaz y el menos tóxico, a concentraciones del 1,8 al 3%. La alantoína, a concentraciones del 0,5 al 2%, se emplea generalmente asociada a otros tratamientos para controlar la psoriasis, siendo capaz de modificar la estructura de la queratina.

Los antipruriginosos pueden utilizarse, puesto que en la psoriasis se produce prurito debido a la deshidratación. Pueden usarse además emulsiones hidratantes o antideshidratantes. Los antihistamínicos sistemáticos son discutibles en el tratamiento de la psoriasis. El uso tópico es igualmente desaconsejable ya que es poco eficaz y puede producir alergia. Los corticosteroides tópicos han sido muy utilizados en el tratamiento de la psoriasis. Su eficacia puede verse aumentada utilizando los derivados fluorados o aplicando tratamiento oclusivo. Los tratamientos asociados pueden producir efectos secundarios indeseables. El uso continuado durante más de 3 semanas puede disminuir la eficacia del medicamento, al igual que al finalizar éste, se puede producir un incremento de la psoriasis.

Diferencias entre las tres afecciones cutáneas

Características	Pitiriasis	Dermatitis S.	Psoriasis
Lugar de acción	Cuero cabelludo	Lugares de hipersecreción sebácea	Por todo el cuerpo
Influencia factores externos	Condición generalmente estable	Afectada por factores externos	Afectada por irritación, otros factores
Inflamación	Ausente	Presente	Presente
Hiperplasia epidérmica	Ausente	Presente	Presente
Cinética epidérmica	2 veces superior	5-6 veces superior	5-6 veces superior
% células paraqueratósicas	5% corneocitos	15-20% corneocitos	15-20% corneocitos
Síntomas	Posible prurito	Prurito, hipersecreción sebácea	Prurito 20% pacientes. Signo Auspitz

Un producto conocido como antifúngico, para formulaciones por vía oral es el denominado keto-

conazol que corresponde al compuesto (\pm) cis-1-acetil-4-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-imidazolil-1-metil-1,3-dioxolanil-4-metoxi]fenil}piperacina (fórmula empírica $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$).

En dicha referencia se describe el uso de cremas, las cuales comprenden un 2% de ketoconazol para su aplicación en el tratamiento de la psoriasis versicolor.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de afecciones cutáneas.

Dicha composición comprende ketoconazol como principio activo.

Se caracteriza porque como coadyuvante tecnológico de la acción del principio activo comprende acetónido de triamcinolona y excipiente.

El ketoconazol que corresponde al compuesto (\pm) cis-1-acetil-4-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-imidazolil-1-metil-1,3-dioxolanil-4-metoxi]fenil}piperacina (fórmula empírica $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$) presenta una actividad como antifúngico en formulaciones de vía oral. Se ha comprobado su acción en otras afecciones cutáneas (dérmicas) relacionadas entre sí. Dichas afecciones cutáneas responden a tratamientos tópicos de ketoconazol, eliminándose los enrojecimientos típicos, en lugares como la cara y otras partes del cuerpo. En la invención este efecto viene coadyuvado por la asociación con acetónido de triamcinolona. El acetónido de triamcinolona es un antiinflamatorio que corresponde al compuesto 9 α -fluor-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona (fórmula empírica $C_{24}H_{31}FO_6$).

Mediante la composición de la invención se consigue el tratamiento de las afecciones cutáneas sin los efectos secundarios descritos, tales como irritación de las mucosas, exacerbación de una infección existente o incluso disminución de la eficacia del tratamiento.

Ventajosamente la composición comprende un 2% de ketoconazol como principio activo y un 0,1% de acetónido de triamcinolona como coadyuvante tecnológico.

Según una realización preferida, la composición se caracteriza porque se presenta en forma de loción de uso tópico, mediante la adición, al principio activo y al coadyuvante tecnológico, de un excipiente hidroalcohólico que comprende un 60% en volumen de alcohol de 96°, un 30% en volumen de agua destilada y un 10% en volumen de propilenglicol.

También es objeto de la invención el procedimiento para la preparación de la composición para el tratamiento de afecciones cutáneas.

Dicho procedimiento se caracteriza porque comprende la disolución, en frasco de vidrio topacio, de alcohol de 96° con ketoconazol y acetónido de triamcinolona para seguidamente diluir mediante agua destilada, hasta que el alcohol sea de 70°, añadiéndose propilenglicol y disponiéndose en un baño María a una temperatura máxima de 75°C hasta completa disolución, obteniéndose una loción para su uso por vía tópica.

Ello permite obtener un producto comercializable de fácil producción y a unos costos asequibles.

Por último, también es objeto de la invención una loción basada en la citada composición para su utilización para el tratamiento, por vía tópica, de la pitiriasis, dermatitis seborreica y psoriasis.

Dicha loción permite obtener un producto para el tratamiento, simultáneamente, de tres afecciones cutáneas de amplia incidencia.

Descripción de una realización preferida

Para mejor comprensión de cuanto se ha expuesto se procede a la descripción de un procedimiento de obtención de 100 ml de loción para el tratamiento de las tres afecciones cutáneas citadas: la pitiriasis, la dermatitis seborreica y la psoriasis.

Materiales

- Frasco de vidrio topacio.
- Matraces aforados de 10, 50 y 100 ml
- Pipetas y buretas aforadas.
- Baño María.
- Termómetro.
- Agitador.
- Balanza analítica.

Productos

- 3,953 g de Ketoconazol de calidad comercial farmacológica.
- 0,198 g acetónido de Triamcinolona de calidad comercial farmacológica.
- 60 ml de alcohol de 96° (etanol)
- 30 ml de agua destilada.
- 10 ml de propilenglicol

Preparación

Se disponen en el frasco de vidrio topacio, los 3,953 g de ketoconazol y los 0,198 g de acetónido de triamcinolona, y se añaden los 60 ml de alcohol. Se mezcla homogéneamente mediante el agitador, hasta mezcla perfecta. Seguidamente se procede a diluir la mezcla añadiendo los 30 ml de agua y los 10 ml de propilenglicol. Se continua con la agitación hasta mezcla homogénea.

Una vez homogeneizada la mezcla se procede a su calentamiento suave al baño María a una temperatura máxima de 75°C y se continua agitando hasta completa mezcla.

La solución se conserva en el frasco de vidrio topacio donde permanece estable y cristalina, durante un período de aproximadamente 3 años. Las características de fotosensibilidad y degradación a la luz de dicha composición, aconsejan su envasado siempre en botellas de protección tanto a las radiaciones visibles como no visibles del espectro solar.

REIVINDICACIONES

1. Composición para el tratamiento de afecciones cutáneas, cuya composición comprende ketoconazol como principio activo, **caracterizada** por el hecho de que como coadyuvante tecnológico de la acción del principio activo comprende acetónido de triamcinolona y excipiente.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que comprende un 2% de ketoconazol como principio activo y un 0,1% de acetónido de triamcinolona como coadyuvante tecnológico.

3. Composición según las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por el hecho de que se presenta en forma de loción de uso tópico, mediante la adición, al principio activo y al coadyuvante tecnológico, de un excipiente hidroalcohólico que comprende un 60% en volumen de alcohol de 96°, un 30% en volumen de agua destilada y un 10% en volumen de propilenglicol.

4. Procedimiento para la preparación de una composición para el tratamiento de afecciones cutáneas, según las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que comprende la disolución, en frasco de vidrio topacio de alcohol de 96° con ketoconazol y acetónido de triamcinolona para seguidamente diluir mediante agua destilada, hasta que el alcohol sea de 70°, añadiéndose propilenglicol y disponiéndose en un baño María a una temperatura máxima de 75°C hasta completa disolución, obteniéndose una loción para su uso por vía tópica.

5. Loción basada en la composición según una de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento, por vía tópica, de la pitiriasis, dermatitis seborreica y psoriasis.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 064 288

⑫ N.º solicitud: 9301511

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 06.07.93

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁵: A61K31/415, 31/57, 7/48, 9/08

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US-A-4883792 (TIMMINS et al.)	1-5
A	US-A-4569935 (ROSENBERG et al.)	1-5
A	EP-A-0396184 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.)	1-5
A	US-A-4491588 (POSENBERG et al.)	1-5
A	US-A-4942162 (ROSENBERG et al.)	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
22.06.94

Examinador
A. Maquedano Herrero

Página
1/1